КОНЬЮГАТЫ 4-АМИНО-2,3-ПОЛИМЕТИЛЕНХИНОЛИНА И ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**Е.В. Рудакова, Н.В. Ковалева, Н.П. Болтнева, И.В. Серков,
Е.В. Бовина, Г.Ф. Махаева**

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Российская Федерация, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-254

E-mail: rudakova@ipac.ac.ru

Создание мультифункциональных препаратов – мультитаргетных лигандов, взаимодействующих с несколькими мишенями, ответственными за патогенез, является современным перспективным подходом в терапии мультифакторных заболеваний, к которым относится болезнь Альцгеймера (БА). Нами синтезированы конъюгаты 4-амино-2,3-полиметиленихинолинов и известного фенол-содержащего антиоксиданта ди-трет-бутилфенола (ВНТ), объединенные амид-содержащим спейсером:

Показано, что все синтезированные конъюгаты являются высокоэффективными ингибиторами как ацетилхолинэстеразы (АХЭ) так и бутирилхолинэстеразы (БХЭ), с преимущественным ингибированием БХЭ (в наномолярных концентрациях). Высокая селективность ингибирования ферментов-мишеней в сравнении с ингибированием карбоксилэстеразы предполагает отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий при применении данных соединений в терапевтических дозах. Конъюгаты проявляют высокую радикал-связывающую и железо-восстанавливающую активность, сравнимую со стандартным антиоксидантом тролоксом, а также приобретают новые свойства – связываются с периферическим анионным сайтом АХЭ и вытесняют из него пропилий на уровне и выше стандартного соединения донепезила, что свидетельствует об их потенциальной способности блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию бета-амилоида. Таким образом, новые гибридные соединения сочетают в одной молекуле антихолинэстеразную, антиагрегантную и антиоксидантную активности.

Полученные результаты демонстрируют перспективность дальнейшей разработки синтезированных конъюгатов и оптимизации их структуры в качестве мультифункциональных препаратов терапии БА.

Работа выполнена в рамках темы госзадания ИФВ РАН № 0090-2017-0019 при финансовой поддержке РФФИ, грант 20-03-00590а.